

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-264020

(43)Date of publication of application : 18.09.1992

(51)Int.Cl.

A61K 9/14
A61K 31/557
A61K 37/02
A61K 47/40

(21)Application number : 03-109919

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO.
LTD

(22)Date of filing : 18.02.1991

(72)Inventor : KAMIKAMA KANEHITO
HIRAYAMA FUMITOSHI
YAMAMOTO MASANOBU

(54) LYOPHILIZED STABLE MEDICINAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject preparation of a medicine inferior in shelf-life even by freeze drying, especially glutathione and/or a prostaglandin E, excellent in safety and solubility in water.

CONSTITUTION: An aqueous solution (Not only aqueous solution or aqueous suspension but also a solution or suspension made with water and hydrophilic organic solvent can be used) of a mixture between a medicine inferior in shelf-life even by freeze drying, preferably a medicine selected from glutathione and prostaglandin E and a branched cyclodextrin, preferably glucosylcyclodextrin or maltosylcyclodextrin, is freeze-dried to obtain the objective lyophilized preparation of the above-mentioned medicine, excellent in shelf-stability, safety and solubility in water. In addition, the mixture ratio between the above-mentioned chemicals and the branched cyclodextrin is especially preferably about equimolar and, as necessary, the ratio can be changed. The branched cyclodextrin is preferably used in a form of a high-concentration aqueous solution of 50-100wt.%.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-264020

(43) 公開日 平成4年(1992)9月18日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14	E	7329-4C		
	B	7329-4C		
	L	7329-4C		
31/557		7252-4C		
37/02		8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数6(全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-109919
(22) 出願日 平成3年(1991)2月18日

(71) 出願人 000006677
山之内製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(72) 発明者 上益 兼人
熊本県熊本市長嶺町1716-80
(72) 発明者 平山 文俊
熊本県熊本市湖東住宅1-302
(72) 発明者 山本 政信
熊本県熊本市本荘4丁目9番29号206
(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

(54) 【発明の名称】 安定な凍結乾燥製剤

(57) 【要約】

【目的】 凍結乾燥しても保存安定性に欠ける薬物の安全でかつ安定な凍結乾燥製剤及びその製造法の提供を目的とする。

【構成】 凍結乾燥しても保存安定性に欠ける薬物と、分岐シクロデキストリンとの配合水性液を凍結乾燥する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】凍結乾燥しても保存安定性に欠ける薬物と、分岐シクロデキストリンとの配合水性液を、凍結乾燥してなる該薬物の安定な凍結乾燥製剤。

【請求項2】薬物が、グルタチオン及びプロスタグランジンE類からなる群より選択された一種又は二種以上の薬物である請求項1記載の安定な凍結乾燥製剤。

【請求項3】分岐シクロデキストリンが、グルコシルシクロデキストリン又はマルトシルシクロデキストリンである請求項1又は2記載の安定な凍結乾燥製剤。

【請求項4】凍結乾燥しても保存安定性に欠ける薬物と、分岐シクロデキストリンとの配合水性液を、凍結乾燥することを特徴とする該薬物の安定な凍結乾燥製剤の製造法。

【請求項5】薬物が、グルタチオン及びプロスタグランジンE類からなる群より選択された一種又は二種以上の薬物である請求項4記載の安定な凍結乾燥製剤の製造法。

【請求項6】分岐シクロデキストリンが、グルコシルシクロデキストリン又はマルトシルシクロデキストリンである請求項4又は5記載の安定な凍結乾燥製剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、分岐シクロデキストリンを配合した水性液を凍結乾燥してなる保存安定性に欠ける薬物の安定な凍結乾燥製剤及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】保存安定性に欠ける薬物の安定性を高める方法の一つとして、薬物溶液とシクロデキストリン溶液を混合して、包接化合物を形成させ、これを沈澱化し、あるいは溶媒を除去し、乾燥する方法は公知である（例えば特公昭52-31404号等）。なお、この包接化の際の溶媒乾燥手段として、凍結乾燥を使用しうるものであることも知られている。

【0003】また、特公昭54-43570号公報には、プロスタグランジンEやプロスタグランジンE類似化合物とシクロデキストリンとの包接化合物は凍結乾燥するだけでは安定性に欠け、その包接化合物の水溶液に4倍モル以下のビタミンCやクエン酸を添加して凍結乾燥することにより、これらプロスタグランジンEなどの凍結乾燥品における安定性が顕著に改善されたことが開示されている。一方、特開昭64-63342号公報には、薬物がグルタチオン含有組成物である場合は、 α や β -シクロデキストリンでは安定化の効果はないが、 γ -シクロデキストリンを1重量%添加して初めてグルタチオンが安定に保持されたことが開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】シクロデキストリン

は、D-グルコピラノース基が α -1, 4-グリコシド結合により環状に結合したオリゴ糖であって、重合度6の α -シクロデキストリン、7の β -シクロデキストリン、8の γ -シクロデキストリンがよく知られている。しかしながら、このシクロデキストリンは、 α 、 β や γ に限らずいずれも水溶性に劣り、なかでも β -シクロデキストリンは不安定薬物の安定化効果では一般に最も優れているものの、水に対する溶解性が25℃で1.8%と極めて悪く、注射剤には適さない。因みに現在、プロスタグランジンE₁は、安定化効果では β -シクロデキストリンが最も優れているにも拘らず、 α -シクロデキストリンと包接化合物を形成させた凍結乾燥注射剤として、臨床上の使用に提供されている。

【0005】しかし、 α -シクロデキストリンも、 β -シクロデキストリンほどではないが、 γ -シクロデキストリンと同様、水に対する溶解性に劣る点において変わりなく、薬物を高濃度に含有させた凍結乾燥製剤とすることが困難であった。しかも、 α -シクロデキストリンは、現在PGE₁で使用されている含有量では問題とはならないが、投与量が多く（100mg/ml）となると刺激性が生ずる懸念があった。従って、凍結乾燥しても安定性に欠ける薬物について、安全性の点で問題がなく、かつ保存安定性に優れた凍結乾燥製剤の開発が要望されていた。

【0006】このことは、グルタチオン凍結乾燥製剤においても同様であり、特開昭64-63342号公報記載の方法では、グルタチオンを安定化する点においては優れているものの、水に対する溶解性の点で劣る γ -シクロデキストリンのみに限定されており、水性液から薬物を高濃度に含有する凍結乾燥製剤を製造することは困難であり、その解決が要望されていた。なお、前者のクエン酸などの安定化剤を添加する技術は、グルタチオンに対しては必ずしも有効ではない。

【0007】

【課題を解決するための手段】このような技術水準下に、本発明者らは、上記の課題を解決し、凍結乾燥しても保存安定性に欠ける薬物の安全かつ安定な凍結乾燥製剤の提供を目的として、分岐シクロデキストリンに着目して鋭意研究した結果、分岐シクロデキストリンが優れた安全性及び水に対する溶解性を有することを確認し、該薬物と分岐シクロデキストリンとの配合水性液を凍結乾燥すると、凍結乾燥製剤であっても該薬物が安定に保持されていることを見出し本発明を完成させるに至ったものである。

【0008】すなわち、本発明は凍結乾燥しても保存安定性に欠ける薬物と分岐シクロデキストリンとの配合水性液を凍結乾燥してなる該薬物の安定な凍結乾燥製剤及びその製造法を発明の構成とし、その提供を目的とするものである。

【0009】以下に、本発明につき詳述する。本発明に

において、凍結乾燥製剤とされる薬物は、分岐シクロデキストリンとの配合物の水溶液を凍結乾燥することにより得られる凍結乾燥製剤が、従来知られている凍結乾燥製剤あるいは包接化合物の製剤に比較して、安全でかつ優れた保存安定化を示す薬剤であれば特に限定はない。なお、グルタチオンの分岐シクロデキストリンによる安定化効果は、相対湿度が高い保存条件下で顕著であるので、本発明の薬物としては、特に相対湿度の高い保存条件下において凍結乾燥しても保存安定性に欠ける薬物が好適なものとして例示される。

【0010】このような薬物としては、グルタチオン、N-(2-アゼチジノン-4-カルボニル)ヒスチジルプロリンアミド、サイロトロピン放出ホルモン(TRH)、成長ホルモン放出ホルモン(LH-RH)やデスモプレッシン、カルシトニン、インシュリンなどの種々のペプチド類、プロスタグランジンE₁やE₂などのプロスタグランジンE類などの種々の生理活性物質が挙げられる。

【0011】また、本発明の分岐シクロデキストリンとしては、好ましくはグルコシルシクロデキストリンやマルトシルシクロデキストリンが挙げられる。分岐シクロデキストリンは、シクロデキストリンの分子中、特にその外側の水酸基において、1~3個のグルコースやマルトースと、 α -1, 6-グリコシド結合した化合物であって、具体的にはマルトシル- α -シクロデキストリン、マルトシル- β -シクロデキストリン、マルトシル- γ -シクロデキストリン(以上マルトシルシクロデキストリン)、グルコシル- α -シクロデキストリン、グルコシル- β -シクロデキストリン、グルコシル- γ -シクロデキストリン(以上グルコシルシクロデキストリン)、ジマルトシル- α -シクロデキストリン、ジマルトシル- β -シクロデキストリン、ジマルトシル- γ -シクロデキストリン(以上ジマルトシルシクロデキストリン)、ジグルコシル- α -シクロデキストリン、ジグルコシル- β -シクロデキストリン、ジグルコシル- γ -シクロデキストリン(以上ジグルコシルシクロデキストリン)、トリマルトシル- α -シクロデキストリン、トリマルトシル- β -シクロデキストリン、トリマルトシル- γ -シクロデキストリン(以上トリマルトシルシクロデキストリン)、トリグルコシル- α -シクロデキストリン、トリグルコシル- β -シクロデキストリン、トリグルコシル- γ -シクロデキストリン(以上トリグルコシルシクロデキストリン)などが挙げられるが、中でもマルトシル- β -シクロデキストリン、グルコシル- β -シクロデキストリン、ジマルトシル- β -シクロデキストリンやジグルコシル- β -シクロデキストリンが本発明の目的を達成する上で好ましい。

【0012】なお、これらの分岐シクロデキストリンは、特開昭61-70996号、同61-92592号、同61-197602号、同61-212297

号、同61-236802号、同61-287901号、同61-287902号、同62-3795号、62-6696号、同62-106901号、同62-164701号、同63-36793号、同63-150301号、同63-154703号、特開平1-179697号公報などに記載された方法に基づき、あるいは市販品を購入することにより、容易に入手することができる。

【0013】本発明の凍結乾燥製剤を製造するには、分岐シクロデキストリンが水溶性に優れているので、分岐シクロデキストリンの水溶液と、上記薬物をそのまま添加する(薬物と分岐シクロデキストリンの配合物を水に溶解又は懸濁する)か、あるいは分岐シクロデキストリンの水溶液と、薬物の水溶液若しくは水懸濁液、若しくは該薬物の水と親和性のある有機溶媒溶液とを混合し、必要ならばさらにその他の添加剤あるいはその溶液若しくは懸濁液とを混合し、必要により洗浄した後、凍結乾燥することによって行なわれる。これらの工程は、いうまでもなく、無菌的に処理される。

【0014】薬物の使用量は、分岐シクロデキストリンの使用量に対し、等モル程度が特に好ましいが、等モル程度のみ限定されるものではなく、等モルより適宜増減して使用することもできる。なお、分岐シクロデキストリンは、50~100%の高濃度水溶液として調製され、使用するのが有利である。

【0015】薬物は、薬物をそのまま添加してもよいが、通常溶液あるいは懸濁液として調製し、使用するのが有利であり、溶媒としては水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリルなど水と親和性のある有機溶媒を用いることができる。従って、本発明において水性液とは、水溶液、水懸濁液だけでなく、上記有機溶媒と水との混合溶媒による溶液や懸濁液が含まれる。

【0016】本発明の凍結乾燥製剤に必要により加えてもよい添加剤としては、食塩(塩化ナトリウム)、塩化カリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムその他無機塩類、ブドウ糖などの等張化剤、リン酸、炭酸、ホウ酸、クエン酸、バルビツール酸やアミノ酸などの緩衝液やトリス塩酸緩衝液などを形成する緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテートなどのポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレートなどのソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン縮合物等の界面活性剤、蔗糖、ブドウ糖、乳糖、グルコース、ガラクトース、マルトース、フラクトース、ソルビット、マンニット、キシリットなどの糖類やセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセ

ルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース等の賦形剤、ベンジルアルコール、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン、クロロブタノール、ブドウ糖、イノシットなどの無痛化剤、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、チメロサルなどの保存剤などが挙げられる。ただし、等張化剤、緩衝化剤その他の添加剤は、用時溶解する蒸留水などの溶剤の方に添加してもよい。また、本発明によれば、安定化剤は添加しなくても上記薬物の安定化を充分発揮するものであるが、さらに安定性を強化できるならば、BHA、トコフェロール、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウムやロンガリットなどの抗酸化剤やEDTAなどのキレート剤、アルギニン、グルタミン酸、グリシン、 β -アラニンなどのアミノ酸、その塩やそのエステル、ジエタノールアミンなどのエタノールアミン類や前記糖類等の安定化剤を更に添加することを妨げるものではない。

【0017】薬物と分岐シクロデキストリンとの水性液の混合は、攪拌、振盪、超音波処理のいずれであってもよい。また、本発明の凍結乾燥はそれ自体公知の方法を適用することにより行なわれる。

【0018】このようにして、製造された凍結乾燥製剤において、薬物と分岐シクロデキストリンとが包接化合物を形成しているかどうかについては、凍結乾燥品のX線回折、熱分析や固体NMRなどを分析して、単なる物理的混合物ではないことを確認すればよい。

【0019】

【発明の効果】本発明の凍結乾燥製剤は、保存安定性に欠ける薬物の単なる凍結乾燥製剤や、該薬物のシクロデキストリン包接化合物の凍結乾燥製剤と比較して、安全性が改善されているだけでなく、水溶性に優れ、かつ上記薬物の安定な凍結乾燥製剤を提供できた点に産業上顕著な効果を奏するものである。特に、グルタチオンにおいては、還元型グルタチオンが、相対湿度約60%以上(50%では比較的安定、75%では不安定)では不安定であり、そのような高い相対湿度の保存条件下においては、還元型グルタチオンの減少に伴って、酸化型グルタチオンが増加するが、次第にそれも減少し、還元型、酸化型のいずれも分解することが確認されている。本発明は、この還元型グルタチオンの分解を、分岐シクロデキストリンとの配合物の水性液を凍結乾燥製剤とすることによって高い相対湿度保存条件下において保存安定性を大幅に向上させることを可能にしたものである。本発明のこの安定化効果は、シクロデキストリンでは α や β のものではグルタチオンを安定化することができないと認識されていた技術水準下に見いだされたものであり、分岐シクロデキストリンを用いることにより、 α 、 β 、 γ のいずれにも限定されず、特に分岐 β -シクロデキストリンにおいて最も安定化効果に優れていたことは、

特開昭64-63342号公報記載の知見に反し、全くの予想外の結果であった。

【0020】かかる効果は、以下に示す実験によって確認されたものである。

実験例1

実施例1及び比較例1によって製造された凍結乾燥サンプルは、試験管を開封状態にし、恒温(60℃)、恒温[相対湿度(以下R. H. と略記する)0、50、75%]下で、デシケーター中で保存し、安定性試験を行なった。デシケーター内の相対湿度は、塩類飽和溶液(50% R. H. では臭化ナトリウム、75% R. H. では塩化ナトリウム)で一定に保ち、0% R. H. の場合は、試験管を密封状態にして行なった。保存した試験管を経時的に採取し、定量まで冷凍保存した。定量には高速液体クロマトグラフィー(以下HPLCという)を使用し、試験管に移動相であるリン酸緩衝液(pH2.8)を0.5ml加えて溶解し、HPLC用の試料とした。HPLCの測定条件は以下の通りである。

ポンプ : 日立655A-11液体クロマトグラフ

検出器 : 日立655A UV可変モニター

検出波長 : 220nm

カラム : シムパック(Shimpack) CLC-ODS (6mm ϕ x 150mm、島津製作所)

移動相 : 0.025Mリン酸緩衝液(pH2.8)

流速 : 1.0ml/min

内部標準 : D- α -フェニルグリシン

【0021】比較例1

グルタチオン10mgのみ、及びグルタチオン10mgとマンニトール10mgを、各々試験管に秤量し、精製水0.2mlを加え溶解した。それを、ドライアイス-アセトン中で予備凍結(10~15分)し、ヤマト科学社製NEOCOOLで凍結乾燥した。凍結乾燥は、最初の2~3時間はサンプルをドライアイス-アセトンで低温に保ちながら行い、その後3時間、室温で行なった。

【0022】実験結果

上記の方法により、還元型グルタチオンの凍結乾燥後の各種相対湿度下における安定性について実験した結果を図1に示す。この実験結果から明らかなように、還元型グルタチオンは、50% R. H. で比較的安定であるのに対し、75% R. H. では50% R. H. に比較して著しく不安定となり、高い相対湿度下において保存安定性に欠ける薬物である。しかも、この不安定性は、凍結乾燥製剤において安定化剤として汎用されているマンニトールを添加してもそれほど改善されないが、本発明のマルトシルシクロデキストリンを添加して凍結乾燥した系においては安定性が著しく改善されていることは明白である。なお、この安定化効果は、 γ -シクロデキストリンとともに凍結乾燥した製剤とほぼ同等程度であることも確認されている。従って、本発明の凍結乾燥製剤は、安全性、水溶性の点で優れているだけでなく、安定

性の点で従来最も優れていた γ -シクロデキストリンと同等であるから、実用的凍結乾燥注射薬製剤として有用である。

【0023】実施例2

実施例2及び比較例2で製造された凍結乾燥サンプルは、試験管を密封状態にして、60℃の恒温器に保存し、安定性試験を行なった。保存した試験管を経時的に採取し、定量まで冷凍保存した。定量にはHPLCを使用し、試験管に移動相である0.01Mリン酸二水素カリウム：アセトニトリル（容量比3：2）を5.0ml

加えて溶解し、HPLC用の試料とした。HPLCの測定条件は以下の通りである。

ポンプ：日立L-6000 液体クロマトグラフ

検出器：日立L-4000 UV可変モニター

検出波長：201nm

カラム：TSK-GEL ODS-120T (4.6mm ϕ x 150mm、東ソー)

移動相：0.01Mリン酸二水素カリウム：アセトニトリル（3：2V/V）

流速：1.0ml/min

内部標準：コルチゾン-21-アセテート

【0024】比較例2

プロスタグランジンE₁（以下PGE₁という）のメタノール溶液0.5ml（PGE₁ 200 μ g含有）を試験管に分注し、遠心エバポレーターで溶媒留去する。これに、PGE₁単独には精製水0.5mlを、クエン酸の系はクエン酸0.474mg（PGE₁の4倍モル）を含む水溶液0.5mlを、添加剤（ α -CyD、 β -CyD、マンニトール）の系は添加剤6.4mgとクエン酸0.474mgを含む水溶液0.5mlを加え、よく混合する。それを、ドライアイス-アセトン中で予備凍結（10～15分）し、ヤマト科学社製NEOCOLで凍結乾燥した。凍結乾燥は、最初の2～3時間はサンプルをドライアイス-アセトンで低温に保ちながら行い、その後3時間、室温で行なった。

【0025】実験結果

実験結果を図2に示す。図2は60℃における凍結乾燥後のPGE₁の安定性を示す。図からわかるように、PGE₁単独では7日目にほとんど分解したが、 α -CyD、 β -CyD、マルトシル- β -シクロデキストリン間では同等であり、安定化効果については従来のものと同様であることが判明した。

【0026】実験例3

PGE₁の溶解度相図の実験

実験方法

試験管に4mgのPGE₁を秤量し、精製水又はマルトシル- β -シクロデキストリンを各濃度に調製した水溶液を3ml加えて、25℃で2日間振盪した。PGE₁の定量は、HPLCで行なった。HPLCの測定条件は、実験例2と同様にした。水溶液中におけるPGE₁

とマルトシル- β -シクロデキストリンとの複合体形成を溶解度法により検討した。

実験結果

図3は、PGE₁とマルトシル- β -シクロデキストリンとの相互作用を25℃、水溶液中において溶解度法によって検討した結果を示す。図3から明らかなように、PGE₁の溶解度が分岐シクロデキストリン濃度の増加とともに直線的に上昇するA₁形溶解度相図を示し、溶解度相図の初期直線部分の勾配（slope）と切片（intercept）の値を用いて、下式より算出した見かけの安定度定数（K'）は1060（M⁻¹）であり、包接化合物が形成されていること、水溶性及び安定性に優れていることが確認された。

slope

$$K' \text{ (stability Constant)} = \frac{\text{slope}}{\text{intercept} \cdot (1 - \text{slope})}$$

【0027】

【実施例】以下に実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。

【0028】実施例1

グルタチオン10mgと、マルトシル- β -シクロデキストリン10mgとを、試験管に秤量し、精製水0.1mlを加え溶解した。これを、ドライアイス-アセトン中で20分予備凍結し、ヤマト科学社製NEOCOLで凍結乾燥した。凍結乾燥は、最初の3時間はサンプルをドライアイス-アセトンで低温に保ちながら行い、その後3時間室温で行なった。この凍結乾燥製剤を先の安定性試験のサンプルとした。

【0029】実施例2

PGE₁のメタノール溶液0.5ml（PGE₁ 200 μ g含有）を試験管に分注し、遠心エバポレーターで溶媒留去する。これに、マルトシル- β -シクロデキストリン6.4mgとクエン酸0.474mgを含む水溶液0.5mlを加え、よく混合する。それを、ドライアイス-アセトン中で予備凍結（10～15分）し、ヤマト科学社製NEOCOLで凍結乾燥した。凍結乾燥は、最初の2～3時間はサンプルをドライアイス-アセトンで低温に保ちながら行い、その後3時間、室温で行なった。この凍結乾燥製剤を先の安定性試験のサンプルとした。

【図面の簡単な説明】

【図1】還元型グルタチオンの凍結乾燥後の各相対湿度下における安定性試験の結果を示す。

【図2】60℃における凍結乾燥後のPGE₁の安定性を示す。

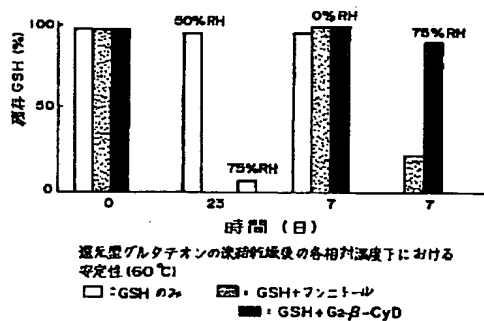
【図3】PGE₁とマルトシル- β -シクロデキストリンとの相互作用を25℃、水溶液中において溶解度法によって検討した結果を示す。

【符号の説明】

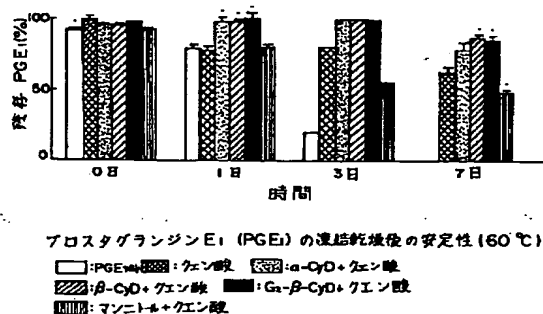
GSHは還元型グルタチオンを、GSH+マンニトールは還元型グルタチオンとマンニトールとの配合を、GSH+G₂-β-CyDは還元型グルタチオンとマルトシル-β-シクロデキストリンとの配合を、クエン酸はPGE₁とクエン酸との配合を、α-CyD+クエン酸は、PGE₁とα-シクロデキストリンとクエン酸との

配合を、β-CyD+クエン酸はPGE₁とβ-シクロデキストリンとクエン酸との配合を、G₂-β-CyD+クエン酸はPGE₁とマルトシル-β-シクロデキストリンとクエン酸との配合を、マンニトール+クエン酸は、PGE₁とマンニトールとクエン酸との配合を、それぞれ意味する。また、図2における*はクエン酸に対し、5%以下で有意であることを表わす。

【図1】

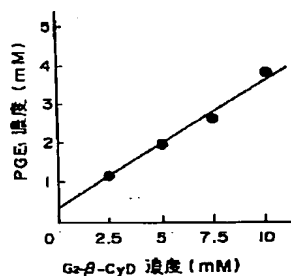


【図2】



【図3】

プロスタグランジンE₁ (PGE₁) の溶解度相図 (25℃)



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 47/40

識別記号

庁内整理番号

J 7329-4C

F I

技術表示箇所